

(Z)-4-(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-фенилоксазол-5(4H)-он. Синтез при поддержке ультразвукового излучения и реакции с нуклеофильными реагентами

Калюжный А.Л., Ичетовкина Е.В., Папонов Б.В.

Кафедра органической химии, химический факультет, Харьковский Национальный университет им. В.Н. Каразина, пл. Свободы, 4, Харьков, Украина. тел: +380577075280; E-mail: ichetovkina_k@mail.ru

Разработан эффективный метод синтеза (Z)-4-(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-фенилоксазол-5(4H)-она в условиях реакции Эрленмейера – Плехля при поддержке ультразвукового излучения. Изучены различные реакции синтезированного соединения, сопровождающиеся раскрытием оксазолонового цикла. Показано, что продукт взаимодействия (Z)-4-(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-фенилоксазол-5(4H)-она с о-фенилендиамином - (Z)-3-(2-оксоиндолин-3-илиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он по данным *in vitro* испытаний обладает выраженной цитостатической активностью.

Введение

На протяжении последних десятилетий проблема поиска новых соединений, обладающих противоопухолевой активностью, остаётся неизменно актуальной. В последние годы показано, что соединения, содержащие 2-оксиндольный фрагмент, зачастую обладают этим видом активности, являясь активными ингибиторами рецепторных тирозин киназ, киназ CDK – семейства и гликогенсинтезирующей киназы GSK3. Среди них есть соединения, как применяющиеся для химиотерапии онкологических заболеваний, так и находящиеся на данный момент на завершающих стадиях клинических испытаний. Наиболее известными из таких соединений являются индирубин – 3' – оксим и сунитиниб (рис. 1).

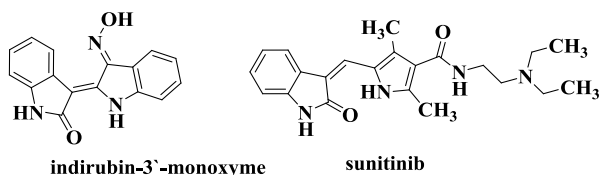


Рис. 1. Наиболее известные цитостатические препараты, содержащие 2-оксиндольный фрагмент

Таким образом, поиск и целенаправленный синтез новых веществ, содержащих 2-оксиндольный фрагмент представляется нам перспективным для изучения соединений, обладающих противоопухолевой активностью.

Результаты и обсуждение

В контексте этого нами разработан эффективный подход синтеза (Z)-4-(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-фенилоксазол-5(4H)-она (1) и рассмотрены некоторые его химические превращения. Очевидно, что соединение 1 является аналогом известных азалактонов, применяемых в химии аминокислот и пептидов.

Классическим подходом к синтезу подобных азалактонов является реакция Эрленмейера – Плехля, заключающаяся во взаимодействии гиппуровой

кислоты с карбонильным соединением в присутствии уксусного ангидрида. Несмотря на очень большое количество литературных источников, посвященных описанию этой реакции, данные об использовании изатина в качестве карбонильной компоненты оказались малоинформативными и нуждались в дополнительном изучении. Так, в работе [1], азалактон 1 получали в обычных условиях реакции Эрленмейера – Плехля кипячением исходных соединений в уксусном ангидриде. Продукт выделяли в виде N – ацетилпроизводного с умеренными выходами. Ацетильная защита снималась впоследствии кислотным гидролизом. Попытка воспроизвести эту методику не увенчалась успехом. Из реакционной смеси выделялась смесь смолистых продуктов, неподдающихся идентификации. В то же время, проведение реакции при комнатной температуре при поддержке ультразвукового излучения позволило напрямую получить азалактон 1 с высоким выходом (рис.2). Физико – химические данные продукта совпали с данными, приведенными в работе [1].

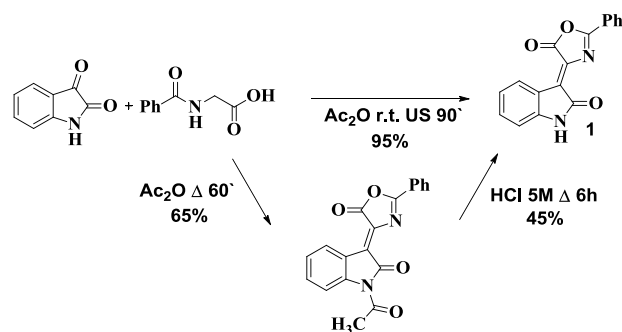


Рис. 2 Синтез (Z)-4-(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-фенилоксазол-5(4H)-она

Нами были исследованы некоторые реакции синтезированного азалактона 1. Показано, что его кипячение в спиртах приводит к раскрытию оксазолонового цикла и образованию эстеров 2-бензамидо-2-(2-оксоиндолин-3-илиден) уксусной кислоты (2). Показано, что с увеличением

углеводородного радикала спирта уменьшается скорость этой реакции. Образование метилового эстера кислоты 2 происходит уже при комнатной температуре в течение 10 – 15 минут, тогда как для образования *n*-бутилового эстера необходимо кипячение в бутаноле на протяжении 1 часа и более.

В статье [1] описана реакция гидразинолиза азалактона 1, при этом постулировалось формирование триазинонового цикла. Кроме того, для классических азалактонов Ерленмейера как продукты гидразинолиза описаны гидразиды соответствующих α -бензоиламинокоричных кислот. В то же время, в нашем случае единственным продуктом реакции оказался 3-гидразон изатина. Таким образом, реакции азалактона 1 могут осуществляться как с образованием производных α -бензоил- α,β -ненасыщенных кислот (в случае реакции со спиртами), так и с деструкцией оксазолонового фрагмента молекулы (в случае гидразинолиза) (рис.3).

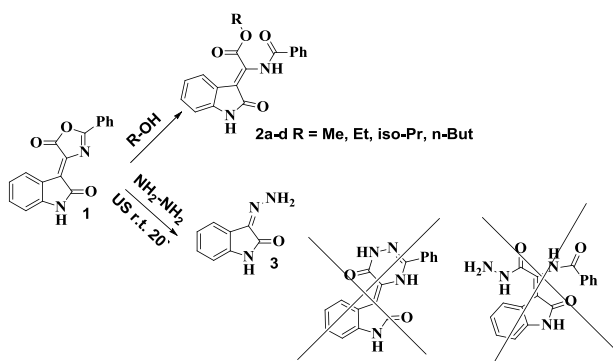


Рис. 3. Взаимодействие азалактона 1 со спиртами и гидразин гидратом

Аналогичная картина наблюдалась и при реакциях азалактона 1 с различными аминоксазолами. π -дефицитные аминоксазолы: 3-амино-1,2,4-триазол и 5-аминотетразол образовывали амидную связь с участием экзотетрациклической аминогруппы, давая соответствующие азолиамино-2-оксо-1-(2-оксиндолин-3-илиден)-этилбензамиды 4a,b. В свою очередь π -донорные замещенные 3-аминопиразолы вступали в реакцию с азалактоном 1 подобно гидразину. Реакция сопровождалась полной деструкцией оксазолонового цикла и формированием азаметинов соответствующих аминоксазолов и изатина 5a,b (рис.4).

В то же время, реакция азалактона 1 с таким 1,4-динуклеофилом как *o*-фенилендиамин протекает иначе. Реакция протекает через раскрытие оксазолонового цикла, сопровождается экстразией молекулы бензамида и формированием (Z)-3-(2-оксоиндолин-3-илиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она. Физико-химические данные этого соединения совпадают с приведенными в работе [2] для продукта конденсации этилового эфира (Z)-2-гидрокси-2-(2-оксоиндолин-3-илиден) уксусной кислоты с *o*-фенилендиамином (рис 5.).

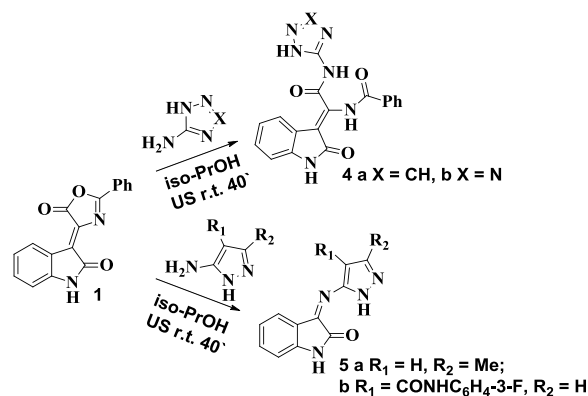


Рис. 4. Взаимодействие азалактона 1 с аминоксазолами

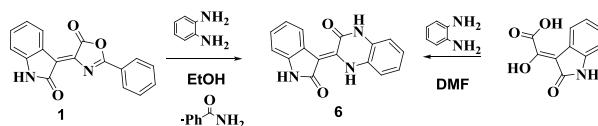


Рис. 5. Взаимодействие азалактона 1 с *o*-фенилендиамином

3D-QSAR – прогнозирование биологической активности для этого соединения показало перспективность его использования как антипролиферативного средства. *In vitro* испытания на культуре раковых клеток JURKAT показали способность соединения 6 к остановке пролиферации этой культуры клеток и частичному их апоптозу при воздействии на них микромолярных концентраций соединения 6.

Выводы

1. На примере взаимодействия изатина с гиппуровой кислотой осуществлена эффективная модификация реакции Ерленмейера – Плехля при поддержке ультразвукового излучения, что позволило осуществить хемоселективный синтез азалактона Ерленмейера в мягких условиях с выходом, близким к количественному.

2. Исследован ряд реакций для синтезированного (Z)-4-(2-оксоиндолин-3-илиден)-2-фенилоксазол-5(4H)-она, сопровождающийся раскрытием фенилоксазолонового цикла.

3. Показана возможность формирования эфиров и амидов (Z)-2-бензамидо-2-(2-оксоиндолин-3-илиден) уксусной кислоты в реакциях азалактона 1 со спиртами и некоторыми π -дефицитными аминоксазолами.

4. Показано, что взаимодействие азалактона 1 с гидразином гидратом или π -избыточными аминоксазолами сопровождается полной деструкцией фенилоксазолонового цикла.

5. Показано, что взаимодействие азалактона 1 с *o*-фенилендиамином сопровождается экстразией бензамида и сопровождается образованием (Z)-3-(2-оксоиндолин-3-илиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она.

6. Для (Z)-3-(2-оксоиндолин-3-илиден)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она в результате *in vitro* испытаний показана высокая антипролиферативная активность.

Библиографический список

- 1 Nadia G. Kandile, Tahia M. Abdel Latif, Wafaa A. El Sayed // *Revue Roumaine de Chimie*. 1991. Vol. 36, 1-3, 245 - 250.
- 2 V.V.Bolotov, S.N.Kovalenko, S.V.Kovaleva, and V.I.Stepanenko // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 40, No. 2, 2004, 211 – 213.